Lundbeck

PROGRESS IN MIND.

100

LUNDBECK

100

1915 - 2015



Mire la publicación desde su celular

Lundbeck Chile Farmacéutica Ltda.
Av. Vitacura 5250 | Of. 401 Vitacura | 7630225
Santiago | Chile
Tel: +56 2 29 53 85 00 | Fax +56 2 29 53 85 85
www.lundbeck.com/cl







VORTIOXETINA: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Rol de la remisión funcional en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor.

DR. MARIO SEGUEL

Curriculum vitae

Ha sido psiquiatra clínico en la “Clínica psiquiátrica de Universidad de Chile”, “Hospital Clínico Universidad Católica” y “Centro del Sueño de la Escuela de Medicina de la Universidad Católica de Chile”. Ha trabajado en la biología de la Dependencia de Alcohol y ha presentado trabajos de investigación en encuentros nacionales e internacionales sobre tratamiento de Trastornos psicóticos, del ánimo, dependencia de alcohol y del sueño.

Es miembro de La Sociedad de Neurología y Psiquiatría de Chile, Sociedad de psiquiatría Biológica de Chile, Sociedad de medicina del sueño y de American Psychiatric Association.

CASO CLÍNICO

Perfil del paciente:
Mujer de 64 años de edad, casada, 4 hijos. Profesional, con actividad laboral.

Motivo de Consulta:
Busca segunda opinión por episodio depresivo de meses de evolución y sin respuesta satisfactoria a tratamiento antidepresivo. Se ha planteado como recurso terapéutico Terapia Electroconvulsiva.

Episodio actual:

Se inicia hace un año, con posterioridad a dos eventos médicos, se efectúa una cirugía de cadera *(prótesis)*, procedimiento bien tolerado, pero en post operatorio inmediato presenta Crisis Hipertensiva grave y finalmente en las semanas posteriores fallece súbitamente un hermano menor por enfermedad coronaria.

Dos meses después de estos eventos médicos, presenta en forma progresiva, angustia, inseguridad para retomar su vida laboral, temor a eventuales complicaciones médicas e imprevistos, pesimismo ante diversos aspectos de la vida. Disforia intensa, anhedonia, desesperanza y tristeza. Dificultad importante en la conciliación de sueño y fragmentación posterior, con un resultado poco reparador.

Todo lo anterior desencadena una progresiva limitación de cumplimiento con exigencias laborales y domésticas, tanto por desánimo, cansancio, enlentecimiento, desconcentración y fallas de memoria reciente.

Su médico tratante diagnóstica una Depresión y prescribió Escitalopram en dosis progresiva, hasta 20 mg diarios, con lo cual percibe una mejoría, pero que no le permite llegar a una recuperación óptima. Ella decide retomar proceso psicoterapéutico iniciado en otro episodio. Complementariamente, se potencia el efecto antidepresivo con Modafinilo en dosis de 200 mg/día, recuperando un mejor rendimiento laboral. Persiste angustia importante e insomnio. Como una nueva opción de tratamiento, se decide cambio gradual a Venlafaxina, se suspenden modafinilo y escitalopram, este último en el curso de 6 días. Durante estos primeros 6 días se agrega Venlafaxina XR en dosis de 75 mg/día, luego 14 días con dosis de 150 mg/día. Por ausencia de efecto clínico relevante y buena tolerancia se incrementa dosis a 225 mg/día. Al 4° día de esta dosis se detecta un incremento de la Presión Arterial a 180/100 mmHg. Se suspende de inmediato el tratamiento y se regresa a Escitalopram con normalización de las cifras tensionales y se indica Terapia Electroconvulsiva.

En su historia personal, destaca la existencia de dos episodios Depresivos, de similares características clínicas, menos severos, a los 38 y 50 años de edad, ambos correctamente diagnosticados y tratados.

El primero de ellos posiblemente tratado con clomipramina y psicoterapia, logra remisión y el segundo responde favorablemente a escitalopram 20 mg y psicoterapia, tratado por 10 meses, sin sintomatología depresiva residual. No existe evidencia de episodios Maníacos o hipomaníacos.

De su historia familiar destaca una alta prevalencia de Trastornos del ánimo tanto Depresivos como Bipolares.

En su historia, no existen otros eventos médicos de importancia, salvo lo señalado en la viñeta. En tratamiento por Hipertensión Arterial *(HTA)* con Valsartan y Atorvastatina.

Luego de la evaluación y concordancia con diagnóstico, decido efectuar disminución gradual de escitalopram e iniciar Vortioxetina en dosis de 10 mg/día, y para corregir el trastorno del sueño: Quetiapina en dosis inicial de 50 mg/día, esperando llegar a 100 mg/día.

EVOLUCIÓN

2º semana	*Se evalúa, percibe una mejoría importante, en especial en la angustia y trastornos del sueño, persistiendo, disforia, anhedonia y limitaciones importantes para su desempeño laboral. La tolerancia al antidepresivo ha sido buena, razón por la cual se incrementa dosis de Vortioxetina a 20 mg/día.*
4º semana	*Han disminuido todos los síntomas depresivos, apareciendo somnolencia y lentitud durante la mañana. Se decide mantener Vortioxetina en 20 mg/día y cambiar gradualmente Quetiapina por Zolpidem 12,5 mg XR.*
6º semana	*La remisión clínica es completa y se ha recuperado su rendimiento laboral.*

COMENTARIO

Esta Viñeta, reúne aspectos muy frecuentes de encontrar en la práctica clínica, cuando debemos tratar pacientes con Trastorno Depresivo Mayor *(TDM)*, Recurrente y con comorbilidad médica. Son pacientes qué por su historia de vida, tratamientos anteriores y la coexistencia e interacciones generadas por la patología medica es más frecuente encontrar una respuesta insatisfactoria o resistencia a un ISRS *(Inhibidor Selectivo de Recaptura de Serotonina)* en primera línea del tratamiento antidepresivo.

La elección de Escitalopram, parece muy adecuada, por la excelente respuesta en episodio depresivo anterior y haber logrado la remisión, además así lo confirma la respuesta inicial, sin embargo, a pesar de llegar a 20 mg/día no logra remisión, aun con la potenciación de modafinilo y psicoterapia.

El cambio a Venlafaxina también parece muy adecuado, pues existe evidencia de ser una excelente elección después de fracasar con un ISRS. La limitación más seria para su uso en este rango de edad es la HTA y desgraciadamente así ocurrió, a pesar de encontrarse correctamente tratada con antihipertensivo.
En la práctica clínica, el dilema de como continuar con el tratamiento antidepresivo, luego de fracasar a ISRS/Dual, es también muy frecuente, los estudios de seguimiento muestran que ocurre entre 40-60% de los pacientes. Las diferentes guías de tratamiento para TDM, señalan que ante el fracaso de estas modalidades de tratamiento y en pacientes graves, se debe considerar como opción altamente efectiva de tratamiento la Terapia Electroconvulsiva, lo cual fue la opción considerada a esta paciente.

La evidencia disponible de Vortioxetina como una alternativa terapéutica efectiva en TDM y segura para la HTA, es concluyente. De la misma manera existe evidencia de ser un antidepresivo efectivo en pacientes que han fracasado a tratamientos de primera línea, e inician etapa de resistencia a más de un antidepresivo.

Montgomery y cols, evalúan pacientes que fracasaron al tratamiento con antidepresivos sean ISRS/Duales, comparando en estudio randomizado y doble ciego: Agomelatina *(dosis de 25 a 50 mg/día)* y Vortioxetina *(dosis de 10 a 20 mg/día)*. Ambos antidepresivos resultan ser efectivos, sin embargo, Vortioxetina muestra mayores porcentajes de remisión a las 12 semanas de tratamiento.

En este caso, la evolución con Vortioxetina, corrobora la buena tolerancia general y seguridad cardiovascular. Existe además una excelente tolerancia con la asociación de Quetiapina, la cual en su modalidad de potenciación, corrige rápidamente el trastorno del sueño y la ansiedad.

La dosis de 10 mg/día, evaluada a 2 semanas, logra sólo respuesta clínica, y cuando esta se incrementa a la dosis de 20 mg/día se alcanza la Remisión del episodio clínico y una adecuada recuperación funcional, además con buena tolerancia a incremento de la dosis.

CARACTERÍSTICAS DE VORTIOXETINA

Vortioxetina es una nueva modalidad de antidepresivos, llamado Multimodales. Este grupo Multimodal está integrado por Vortioxetina y Vilazolona. En su mecanismo de acción *(más amplio)* agrega a la conocida acción sobre el Transportador de Serotonina, propio de todos los ISRS, una serie de acciones específicas (agonistas, agonistas parciales y antagonistas) de diversos receptores de Serotonina. Esta multiplicidad de efectos, despliegan diversas acciones sobre otros sistemas, no vinculados sólo a serotonina, como son los sistemas: dopaminérgicos, noradrenérgicos, glutamatérgicos, histaminérgicos y colinérgicos. Todo lo anterior, le confiere un perfil de acción clínica más potente y diferente en comparación a todos los antidepresivos anteriores.

Alguna de estas modulaciones, producen cambios que se independizan del efecto antidepresivo, como es el efecto sobre las funciones ejecutivas y cognitivas. Este efecto depende específicamente del antagonismo sobre receptores Serotoninérgicos 3 *(5-HT3)*, lo cual se ha demostrado tanto en estudios pre-clínicos (estudios de laboratorio en animales) y clínicos en pacientes con TDM.

¿CUÁL ES LA DOSIS ÚTIL DE VORTIOXETINA PARA TDM?

Uno de los aspectos específicos del uso clínico de Vortioxetina, son las dosis terapéuticas optimas que consolidan la Remisión. El meta análisis publicado por Thase y cols., revisa todos los estudios doble ciego, de 6/8 semanas, que comparan Vortioxetina y Placebo *(11 estudios, 1.824 pacientes tratados con placebo y 3.304 con Vortioxetina)*. Las interrogantes más importantes son: evaluar cuales son las dosis que son estadísticamente significativas para disminuir los síntomas clínicos y cuales son las que logran Remisión. Los estudios consideran sólo pacientes con TDM y cuyo rango de edad esté entre 18-75 años de edad. Este último dato es muy importante cuando debemos extrapolar estos hallazgos a nuestra práctica profesional.

Los síntomas depresivos son evaluados con la escala de Montgomery Asberg. Los resultados de la evaluación permiten concluir que las dosis de 5 mg/día, 10 mg/día y 20 mg/día, logran cambios estadísticamente significativos p<0.01. Lo interesante de esta comparación es que la dosis de 15 mg/día no se muestra diferente del efecto placebo. Cuando se evalúan las dosis útiles para lograr la Remisión el resultado es aún más restrictivo, sólo son útiles las dosis de 10 mg/día y 20 mg/día. Estos datos otorgan evidencia sobre las dosis que debemos considerar cuando tratamos un paciente con TDM.
Especialmente importante es la infectividad de la dosis de 5 mg/día y 15 mg/día, teniendo como propósito la Remisión. Si se comparan estos resultados con los ISRS u otros antidepresivos, en ninguno de ellos tenemos datos de la ausencia de efecto clínico de una dosis intermedia. Aún no se conoce una explicación farmacológica para esta evidencia, pero seguramente deriva de la compleja farmacocinética de este psicofármaco.

La dosis de 5 mg/día, tampoco logra remisión en un único estudio de población geriátrica, Katona y cols., pero si un efecto importante sobre la cognición.

SEGURIDAD DE VORTIOXETINA

En el campo clínico la elección de un antidepresivo se define en dos ámbitos, la efectividad y la tolerancia. Hasta este momento se ha revisado parte de la efectividad de Vortioxetina. Respecto a la tolerancia, existe bastante evidencia de su seguridad y tolerabilidad.

En dos estudios recientes sobre tolerancia, definida esta como el abandono del tratamiento cuando la intensidad de efectos adversos es extrema.

Lomas y Cipriani evalúan y comparan los antidepresivos más usados, resultando Vortioxetina con mejor tolerancia que Venlafaxina, Desvenlafaxina, Sertralina y Duloxetina.

Las características e intensidad de efectos adversos más frecuentes se encuentran en la esfera de los síntomas digestivos *(Tabla 1)* y la magnitud del efecto puede expresarse en % o en NNH (Number Needed to Harm), la cual es una medida epidemiológica de amplio uso, que indica el número de personas en promedio que es necesario tratar para que se manifieste un determinado efecto adverso.
Del análisis de la tabla destaca la escasa diferencia de efectos adversos entre la dosis de 10 mg/día y 20 mg/día.

Tabla 1

VORTIOXETINA VS PLACEBO

Efectos adversos (% y NNH)

Efecto Adverso	5mg	10mg	15mg	20mg	PCBO
NÁUSEAS					
%	21	25	32	32	9
NNH	9	6	5	5	
CONSTIPACIÓN					
$	3	5	6	6	3
NNH	SD	50	34	34	
VÓMITO					
%	3	5	6	6	1
NNH	50	25	20	20	

Citrome

DISFUNCIONALIDAD DEL TDM

Sin lugar a dudas, el TDM es una de las enfermedades más incapacitantes de la medicina. La OMS estima que en el año 2020, será la segunda enfermedad que generara mayor incapacidad en el mundo. Inicialmente se estimó, que la disfuncionalidad era sólo secundaria a la intensidad de la sintomatología depresiva. Posteriormente se demostró que existen disfunciones cognitivas específicas y características del TDM. Estos déficits pueden manifestarse de diferentes maneras: iniciarse con anterioridad al episodio depresivo, concomitante a los síntomas depresivos y a menudo persistir a pesar de la remisión de la sintomatología depresiva.

En el siguiente cuadro se señalan los dominios cognitivos comprometidos en TDM y como afectan la capacidad funcional:

DISFUNCIÓN COGNITIVA EN DEPRESIÓN

DOMINIOS COGNITIVOS

- Funcionamiento ejecutivo
- Atención
- Aprendizaje verbal
- Velocidad psicomotora
- Memoria inmediata y anterior
- Memoria viso-espacial corta
- Memoria de trabajo

CAPACIDAD FUNCIONAL

- Capacidad para mantener un trabajo
- Independencia en la vida doméstica
- Funcionamiento social
- Habilidades prácticas

En ese sentido, es una exigencia actual, que los tratamientos no sólo sean más efectivos en el control de la sintomatología depresiva, sino que además faciliten recuperar funciones cognitivas y corregir el deterioro funcional de la enfermedad.

Es así, como han evolucionado las aspiraciones de los tratamientos antidepresivos, desde la década de 1990 ya no basta con la mejoría sintomática, se incrementa la búsqueda de metas más ambiciosas como: Respuesta Clínica, Remisión Clínica y con posterioridad a 2014 se agregaron metas aún más ambiciosas como son la Remisión Funcional y la Remisión Cognitiva.

En relación a los antidepresivos en general, existen pocos estudios controlados que evalúan el nivel de la Recuperación Funcional en el mundo laboral. Desde 2014 en adelante existe evidencia importante en dos ámbitos: a) que no todos los antidepresivos corrigen adecuadamente la disfunción cognitiva, pudiendo esta persistir en el tiempo al modo de síntomas residuales y b) Que la corrección de las funciones cognitivas puede ser un efecto independiente de la mejoría de los síntomas depresivos. Interesante es el hecho que algunos antidepresivos en dosis bajas muestran poco efecto antidepresivo y un importante efecto sobre funciones cognitivas.

A lo largo de los últimos años, Vortioxetina ha desarrollado importante evidencia sobre la acción específica en los déficits neurocognitivos (tanto en estudios pre clínicos como clínicos), mediante acciones antagonista de receptores 5-HT3 y 5-HT7 y agonista de 5-HT1A que modula la función glutamatérgica. Las mejorías específicas ocurren en: aprendizaje, aprendizaje interferido por estrés, memoria, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y atención. El efecto parece no ser específico en una función, sino en una variedad de dominios cognitivos, contribuyendo con ello a la flexibilidad cognitiva. Ha sido comparada con escitalopram y duloxetina y en ambas comparaciones es superior en la mejoría de estos deficits neurocognitivos.
Los estudios en personas con TDM y que se encuentran en el mundo laboral, evidencian que la disfunción cognitiva es un mediador crítico del deterioro funcional en el curso de la depresión.

Existe una relación importante entre actividad laboral y TDM.

Los individuos que tiene más episodios depresivos a lo largo de la vida tienen mayor desempleo y mayor defict de funciones cognitivas

En cada episodio depresivo, la gravedad de la sintomatología se correlaciona con la intensidad de la disfunción cognitiva y esta a su vez con una mayor probabilidad de desempleo. En pacientes con TDM la intensidad de síntomas depresivos es mayor en población no laboral que laboral.

La evaluación del tratamiento antidepresivo en individuos que trabajan y desarrollan actividades de alta exigencia de sus capacidades intelectuales, es un propósito en las evaluaciones más recientes. Lo que interesa saber es como afecta en forma diferenciada la depresión a individuos sometidos a exigencias diferentes de complejidad y de como es la respuesta a diversos antidepresivos.

Existe evidencia que individuos con actividad laboral durante el tratamiento, tienen una mejor oportunidad de recuperación de la gravedad de síntomas comparado con aquellos que no trabajan o no esta comprometidos con actividades educacionales/voluntarias.

McIntyre y cols. revisa todos los estudios en que se evalúa Vortioxetina y Placebo, tanto en el funcionamiento cognitivo como en los síntomas depresivos de adultos que se encuentran trabajando y que presentan TDM. Los estudios evalúan tres poblaciones diferentes: población general, población con trabajo y personas con alta exigencia laboral *(profesionales)*. Comparando diversas dosis de Vortioxetina y en algunos de ellos, además de placebo incluyen una rama con Duloxetina.

Los resultados de este meta análisis muestra que Vortioxetina es efectivo en los síntomas depresivos y específicamente en la mejoría de funciones cognitivas evaluadas en DSST *(Digital Symbol Substitut Test)*. La respuesta clínica ocurre en todos los grupos tratados, sin embargo, la mejoría es mayor y estadísticamente significativa en la población laboral respecto a población general, similar a lo cual ya se conocía de estudios con otros antidepresivos. Lo nuevo en este estudio, es que la población con más "alta exigencia laboral" como es el grupo de profesionales es más positiva aun que en los grupo de trabajo y la población general.

En un brazo de los estudios que incluía Duloxetina, la mejoría también es mayor en el grupo laboral, pero no marca diferencias en el grupo de alta exigencia laboral comprendido por los profesionales. Quienes presentan un episodio depresivo en el contexto laboral o académico, presentarían menor intensidad de síntomas y una mejor respuesta al tratamiento y con una intensidad de la sintomatología depresiva similar, quienes presentan una alta exigencia laboral se distinguen por una mejoría cognitiva superior.

Se han desarrollado diversas hipótesis para explicar este hallazgo. La Terapia de Activación Conductual (TAC) derivada de la terapia cognitiva conductual de la depresión, ha demostrado ser efectiva en TDM y durante la mejoría clínica se aprecian modificaciones en funciones cognitivas. Al mantenerse en el mundo laboral durante el tratamiento con Vortioxetina, podría comportarse como si estuviese recibiendo TAC, adicionando una modalidad de tratamiento que potencia el efecto del antidepresivo, comparado con aquellos que están fuera del mundo laboral. El mundo laboral provee un soporte social e interpersonal que puede mediar positivamente en la intensidad del efecto farmacológico.

El dato de que Duloxetina *(la cual mejora sólo memoria y aprendizaje)* no logra una diferencia significativa entre la población laboral y laboral de alta exigencia, es muy interesante. Esta diferencia entre antidepresivos que mejoran funciones cognitivas, permite plantear que el efecto multimodal de Vortioxetina *(integra los sistemas monoaminérgicos y glutamatérgicos)* tenga un efecto más amplio sobre varios dominios cognitivos, más que sobre funciones cognitivas específicas. Esta recuperación de dominios cognitivos unidas a la exigencia laboral diaria actúa facilitando una mejor respuesta al tratamiento.
Otra hipótesis considera los conceptos de Reserva Cognitiva y/o de Resiliencia. La Reserva Cognitiva se ha conceptualizado como la conservación de funciones a pesar de evidencia de alteraciones de la estructura del cerebro. En la Resiliencia confluyen aspectos biológicos, psicológicos y temperamentales que permiten una adaptación positiva a situaciones altamente estresantes. Durante el episodio depresivo del adulto existe una anormalidad funcional entre sistemas o circuitos que controlan procesos cognitivos, afectivos y sistemas de recompensa. Los sujetos con Resiliencia pueden tener sistemas con cualidades diferentes en su conectividad y que se expresan en mayor control del afecto.

En poblaciones de personas que desarrollan actividades profesionales de alta exigencia, existe una elevada motivación *(tanto interna como externa)*, la cual durante el episodio depresivo se ve atenuada, pero es superior a la población no laboral. Es posible que en los profesionales se conjuguen altas exigencias de tareas ejecutivas complejas y continuas en el tiempo, elevados niveles de motivación, mayor resiliencia, lo cual en presencia de una medicación que restituye mas prontamente estas funciones, facilite y acelere la Remisión Funcional.

Todos los clínicos conocemos la complejidad de los trastornos depresivos, lo tardío de la consulta médica y del inicio del tratamiento. Un número importante de personas acude a la consulta cuando se ha establecido una importante disfuncionalidad. Poder contar con tratamientos que puedan facilitar la recuperación en el entorno laboral y la mirada optimista hacia quienes aún logran mantener un nivel elevado de funcionamiento laboral, este sea un buen predictor de una más rápida y completa Remisión.

REFERENCIAS

MC Christensen, H Loft, RS McIntyre Vortioxetine improves symptomatic and functional outcomes in major depressive disorder: A novel dual outcome measure in depressive disorders. - Journal of Affective Disorders, 2018 - jad-journal.com

A Cipriani, TA Furukawa, G Salanti, A Chaimani.Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and … The Lancet, 2018 - Elsevier

L Citrome Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant–what is the number needed to … - International journal of clinical practice, 2014 - Wiley Online Library

Katona,R Jain, AR Mahableshwarkar A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder . International Journal …, 2012 –

J Lomas, A Llewellyn, M Soares, M Simmonds The clinical and cost effectiveness of vortioxetine for the treatment of a major depressive episode in patients with failed prior antidepressant therapy: a critique of the …, 2016 – Springer

RS McIntyre, I Florea, B Tonnoir, H Loft… Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Functioning in Working Patients With Major Depressive Disorder. - The Journal of clinical …, 2017 - europepmc.org

SA Montgomery, RZ Nielsen… response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or … - Human …, 2014 - Wiley Online Library

ME Thase europeanneuropsychopharmacology.com A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. [HTML] europeanneuropsychopharmacology.com. 2016 -